

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

60078

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 30.IX.1966 (P 116 686)

Pierwszeństwo: 07.X.1965 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Opublikowano: 10.VI.1970

Kl. 12 p, 2

MKP C 07 d 27/56

UKD

Właściciel patentu: Merck and Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu α -(3-indolilo)-octowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu α -(3-indolilo)-octowego o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza atom wodoru lub karbocykliczny albo heterocykliczny rodnik acylowy, ewentualnie podstawiony, korzystnie rodnik aromatyczny zawierający mniej niż 3 pierścienie skondensowane, R^1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, niższy rodnik alkilowy lub alko-
ksylowy, grupę chlorowcoalkilową, hydroksylo-
wą, merkaptó, benzylomerkapto, benzyloksylową,
niższy rodnik cykloalkilowy, cykloalkoksyłowy,
dwualkiloaminowy lub bis-(hydroksyalkilo)-ami-
nowy, grupę piroolidynową, morfolinową, piperazy-
nową lub niższy rodnik alkenylowy, a R^2 oznacza
atom wodoru, niższy rodnik alkilowy lub alko-
ksylowy albo atom chlorowca.

Znanych jest kilka sposobów wytwarzania niższych kwasów α -(3-indolilo)-alifatycznych. Stosunkowo najkorzystniejszy z nich, podany w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 161 654, polega na acylowaniu niższych estrów α -(3-indolilo)-alifatycznych, zwłaszcza estru benzylowego lub III-rzęd.-butylowego i przekształcaniu otrzymanego acylowanego estru w kwas na drodze hydrogenolizy lub pirolizy. Nieacylowane pochodne indolu, stosowane jako produkty wyjściowe, wytwarza się zazwyczaj przez reakcję odpowiednio podstawionej fenylohydrazyny z podstawionym estrem kwasu lewulinowego, w celu wytworzenia jako produktu pośredniego fenylohy-

2

drazonu, który w warunkach reakcji ulega cyklizacji, dając związek indolowy. Wadą tego sposobu jest to, że jest on dość skomplikowany, a wydajność stosunkowo niezbyt duża, aczkolwiek wyższa niż w innych znanych metodach.

Sposób według wynalazku umożliwia wytwarzanie pochodnych kwasu α -(3-indolilo)-octowego nie mających tych wad znanych sposobów. Polega on na tym, że ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu γ -chlorowco- β -ketoadypinowego o wzorze 3, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, poddaje się kondensacji z pochodną aniliny o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie, po czym utworzony ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu indolo-2,3-dwu-
octowego o ogólnym wzorze 4, w którym R^1 , R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się pirolizie w środowisku bezwodnym, przy czym powstający jako produkt pośredni kwas indolo-2,3-dwu-
octowy samorzutnie ulega dekarboksylacji do kwasu α -(2-metylo-3-indolilo)-octowego. Zgodnie z wynalazkiem można również związek o wzorze 4, w którym R^1 , R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, acylować halogenkiem aromatycznego kwasu karbocyklicznego lub heterocyklicznego o mniej niż 3 pierścieniach skondensowanych i otrzymany ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu 1-acyloindolo-2,3-
dwu-
octowego poddawać pirolizie w środowisku bezwodnym, otrzymując kwas α -(1-acylo-2-metylo-3-indolilo)-octowy.

Sposób według wynalazku umożliwia wytwarzanie pochodnych kwasu α -(3-indolilo)-octowego o wzorze 1, mających właściwości lecznicze. W związkach tych podstawniki mogą znajdować się w pierścieniu benzenowym układu indolowego, przy atomie azotu tego układu lub w innych podstawnikach, zwykle acylowych, które z kolei są związane z atomem azotu. Podstawniki te powinny być obojętne w czasie reakcji prowadzonych zgodnie z wynalazkiem, a w pierścieniu benzenowym układu indolowego nie powinny znajdować się podstawniki przyciągające elektrony. Podstawnikiem acylowym w położeniu 1 może być karbocykliczny lub heterocykliczny rodnik acylowy, najkorzystniej aromatyczny rodnik acylowy, zawierający nie więcej niż 3 skondensowane pierścienie. Rodnik acylowy można wprowadzić w dowolnym momencie po kondensacji aniliny z dwu-estrem kwasu adypinowego, na przykład do 2,3-dwuestru indolu lub do związku 2-metylowego. Najkorzystniejszym związkiem do acylowania jest indolo-2,3-dwuocetan otrzymany przez kondensację pochodnej aniliny z dwu-estrem kwasu adypinowego. Rodniki acylowe mogą być z kolei podstawione w pierścieniu aromatycznym rodnikami węglowodorowymi lub podstawnikami funkcyjnymi. Przydatnymi podstawnikami aroilowymi są: grupa benzoilowa, fenylobenzoilowa oraz naftoilowa. Pierścienie tych grup zawierają korzystnie co najmniej jeden podstawnik funkcyjny. Podstawnikiem tym może być grupa hydroksylowa lub zetyfikowana grupa hydroksylowa, taka jak niższa grupa alkoksylowa, na przykład metoksylowa, etoksylowa, izopropoksylowa, propoksylowa; grupa alkenyloksylowa, taka jak aliloksylowa, grupa aryloksylowa lub aralkoksylowa na przykład fenoksylowa, benzoksylowa, chlorowco-benzoksylowa, niższa alkoksybenzoksylowa i podobne. Może to być również grupa nitrowa, atom chlorowca, takiego jak chlor, brom, jod lub fluor, podstawiona grupa aminowa, taka jak acyloaminowa, tlenek aminy, ketoiminy, uretany, niższe alkilaminy, niższe dwualkilaminy, amidyny, acylowane amidyny, hydrazyny lub podstawione hydrazyny, alkoksyaminy oraz sulfonowane aminy. Ponadto może to być rodnik merkaptu, ewentualnie podstawiony, na przykład grupa alkilotio, taka jak metylotio, etylotio i propylotio oraz arylotio lub aralkilotio, na przykład grupa benzylotio i fenylo-
 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65

Ponadto sposobem według wynalazku można wytwarzać związki, w których rodnik aroilowy zawiera grupę sulfamylową benzyltioamylową, cyjanową, sulfonamidową lub dwualkilosulfonamidową. Rodnik ten może również zawierać podstawnik karboksylowy lub jego pochodną, taką jak sól metalu alkalicznego lub niższy ester alkilowy grupy karboksylowej, aldehyd, azydek, amidek, hyrazdek i podobne, albo aldehydową pochodną typu acetalu lub tioacetalu. Korzystne właściwości mają

związki o wzorze 1, w których rodnikiem N-1-aroilowym jest rodnik benzoilowy, zaś grupa funkcyjna jest w pierścieniu sześciocznym w pozycji para, na przykład grupa p-chlorobenzoilowa lub p-metylotiobenzoilowa.

Zgodnie z wynalazkiem, jako produkt wyjściowy do kondensacji stosuje się anilinę lub jej podstawione pochodne o wzorze 2, w którym R^1 i R^2 mają wyżej podane znaczenie. Podstawniki R^1 i R^2 powinny być obojętne w stosunku do reagentów biorących udział w procesie i nie powinny działać hamująco na jego przebieg, to znaczy nie przyciągać elektronów, gdy są związane bezpośrednio z pierścieniem benzenowym. Podstawniki dezaktywujące charakteryzują się tendencją do dezaktywacji położenia orto i para w pierścieniu benzenowym i stąd można je ogólnie określić jako podstawniki skierowujące w położenie meta. Zgodnie z wynalazkiem podstawniki znajdujące się w pierścieniu aniliny są to podstawniki skierowujące w położenie orto lub para.

Korzystnie stosuje się pochodne aniliny, które nie są podstawione co najmniej w jednym położeniu orto w stosunku do grupy aminowej, a najkorzystniej jest jednak, jeżeli oba położenia orto są niepodstawione. Jeżeli zaś w anilinie znajduje się już jeden podstawnik w położeniu orto, wówczas pożądanym jest, aby nie hamował przebiegu kondensacji, to jest powinien mieć rozmiary na tyle małe, aby nie oddziaływał na podstawniki związane z przyległym atomem węgla. Z tych względów najkorzystniej jest stosować związki o ogólnym wzorze 2, w którym R^1 ma wyżej podane znaczenie, a R^2 oznacza atom wodoru. Takimi związkami są na przykład: p-anizydyna, o-anizydyna, m-anizydyna, p-toluidyna, o-toluidyna, m-toluidyna, p-chloroanilina, p-fluoroanilina, p-bromoanilina, o-fluoroanilina, m-fluoroanilina, p-trójfluorometyloanilina, p-etoksyanilina, p-n-propoksyanilina, p-aminofenol, p-benzylomerkaptoanilina, p-benzyloksyanilina, m-cykloheksyloanilina, p-cykloheksoksyanilina, p-dwumetyloaminoanilina, p-aminotiofenol, p-bis-(β -hydroksyetylo)-aminoanilina, p-1-pirolidynoanilina, p-1-piperazynoanilina, p-1-morfolinoanilina itd.

Sposobem według wynalazku anilinę o wzorze 2 poddaje się kondensacji ze zdolnym do reakcji dwu-estrem kwasu γ -chlorowco- β -ketoadypinowego o ogólnym wzorze 3, w którym X oznacza atom chlorowca, korzystnie bromu, zaś R^3 oznacza rodnik III-rzęd. butylowy. Przykładem takich dwu-estrow jest ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu γ -bromo- β -ketoadypinowego lub ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu γ -chloro- β -ketoadypionowego. Proces kondensacji przebiega według schematu 1.

Zwykle kondensację prowadzi się z nadmiarem aniliny, to jest z co najmniej 2 molami aniliny na 1 mol adypinianu oraz w obecności katalizatora kwasowego, korzystnie chlorowcowodoru, takiego jak chlorowódór lub bromowódór. Nadmiar aniliny może służyć jako rozpuszczalnik lub też można stosować obojętny rozpuszczalnik organiczny. Powinien on mieć temperaturę wrzenia dostatecznie wysoką, aby umożliwić oddestylowanie wody powstającej podczas reakcji. Takimi rozpuszczalnikami są na przykład węglowodory, eter, chlorowane

węglowodory itd. Reakcję prowadzi się najkorzystniej w temperaturze dostatecznie wysokiej do usunięcia wody utworzonej w czasie reakcji, korzystnie w temperaturze 100–200°C. Reakcję można również prowadzić w niższej temperaturze, jeżeli stosuje się obojętny rozpuszczalnik, który z wodą tworzy azeotrop o niskiej temperaturze wrzenia.

W wyniku reakcji kondensacji zwykle powstają dwa izomery indolowe pierścienia heterocyklicznego, w których podstawniki w pozycjach 2 i 3 są wzajemnie przestawione. Izomery te są identyczne tylko wówczas, gdy podstawniki w położeniu 2 i 3 są identyczne. Konwencjonalne procesy prowadziłyby więc do mieszanin obu możliwych izomerów, które to mieszaniny wymagałyby rozdzielania, ponieważ najkorzystniejsze właściwości mają te związki, w których podstawniki w pozycjach 2 i 3 są różne. Szczególną zaletą sposobu według wynalazku jest możliwość otrzymywania pochodnych indolowych, które mają różne podstawniki w położeniu 2 i 3, ze związków pośrednich mających identyczne podstawniki w położeniu 2 i 3. Z powodu tej identyczności w związku pośrednim, również oba izomery wytworzone w reakcji kondensacji mają identyczne podstawniki w położeniu 2, 3 i dzięki temu zbyteczne jest prowadzenie trudnego i pracochłonnego rozdzielania izomerów.

Izomeria może również występować w pierścieniu benzenowym dzięki temu, że zamknięcie pierścienia heterocyklicznego może mieć miejsce w każdym z obu położań orto w stosunku do atomu azotu. Jeżeli jedno z położań orto jest zablokowane przez podstawnik, wówczas zamknięcie pierścienia ma miejsce tylko w jednym kierunku i powstaje tylko jeden izomer. Jeżeli wyjściowa anilina jest podstawiona tylko w pozycji para, wówczas oba otrzymane izomery są identyczne i oczywiście otrzymuje się tylko jeden produkt. Jednak, jeżeli wyjściowa anilina zawiera jeden podstawnik w położeniu meta, wówczas powstają dwa izomery mianowicie indol podstawiony w położeniu 4 oraz indol podstawiony w położeniu 6. Jeżeli w wyjściowej anilinie znajdują się dwa identyczne podstawniki w położeniu meta, wówczas w wyniku zamknięcia pierścienia powstają dwa identyczne izomery: 4,6-dwupodstawione indole. Jeżeli zaś oba podstawniki w położeniu meta są różne, wówczas otrzymuje się dwa różne izomery.

Prowadząc kondensację aniliny z labilnym dwu-estrem adypinowym otrzymuje się nietrwały dwu-ester odpowiedniego kwasu indolo-2,3-dwuoctowego, który ulega rozszczepieniu, tworząc odpowiedni kwas dwukarboksylowy, w którym labilną grupą R³ jest trzeciorzędowa grupa butylowa. Reakcja przebiega zgodnie ze schematem 2.

Rozszczepienie nietrwałego dwuestru prowadzi się w środowisku bezwodnym, korzystnie drogą pirolizy. Reakcję tę można prowadzić zarówno bez rozpuszczalnika jak i w obecności wysokowrzącego obojętnego rozpuszczalnika, na przykład toluenu, ksylenu itd., korzystnie w obecności katalizatorów rozszczepienia, do których należą silne kwasy, takie jak kwas p-toluenosulfonowy lub inne organiczne kwasy sulfonowe. W obecności katalizatora rozszczepienie prowadzi się w temperaturze 25–110°C, natomiast bez katalizatora reakcja przebiega w temperaturze co najmniej około 210°C, a ponadto

pożądana jest również obojętna atmosfera, na przykład atmosfera azotu. Powstały w wyniku reakcji rozszczepienia kwas dwukarboksylowy jest nietrwały i samorzutnie ulega dekarboksylacji w warunkach reakcji, zgodnie ze schematem 3. W praktyce nie wyodrębnia się kwasu dwukarboksylowego, lecz związek 2-metylowy.

Rodnik acylowy można wprowadzić w położenie 1 na drodze reakcji odpowiedniego związku, zawierającego atom wodoru w położeniu 1, z wodorkiem metalu alkalicznego, w celu utworzenia soli 1-sodowej, którą z kolei poddaje się reakcji z odpowiednim halogenkiem kwasowym, zgodnie ze schematem 4, w którym R¹, R², R³ i A mają wyżej podane znaczenie. Reakcja acylowania przebiega łatwo i całkowicie w temperaturze pokojowej, ale można ją prowadzić w temperaturze 0°C–100°C. Najkorzystniej prowadzi się tę reakcję w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, takiego jak dwumetyloformamid, benzen, toluen, ksylen lub ich mieszaniny. Zwykle wystarczają stechiometryczne ilości reagentów, lecz można stosować mały nadmiar, na przykład do około 10%, wodorku sodowego lub halogenku acylu. Wodorek sodowy najkorzystniej stosuje się w postaci dyspersji w obojętnym środowisku rozpuszczającym, takim jak olej mineralny. Produkty otrzymywane wyodrębnia się i oczyszcza metodami konwencjonalnymi.

Zamiast halogenku acylu można stosować ester fenolowy grupy acylowej, zwłaszcza ester p-nitrofenylowy, albo bezwodnik, azydek lub ester tiofenolowy.

Zgodnie z wynalazkiem, pochodne kwasu α -(2-metylo-3-indolilo)-octowego o ogólnym wzorze 9, w którym R¹ oznacza niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy albo niższą grupę dwualkiloaminową, otrzymuje się w ten sposób, że ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu γ -bromo- β -keto adypinowego poddaje się reakcji z nadmiarem aniliny o ogólnym wzorze 7, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie. Reakcję tę prowadzi się w temperaturze 100–200°C, po czym otrzymany ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu indolo-2,3-dwuoctowego o ogólnym wzorze 8, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, a R³ oznacza trzeciorzędowy rodnik butylowy, poddaje się pirolizie w środowisku niewodnego, obojętnego rozpuszczalnika i w obecności mocnego kwasu, w temperaturze 25–100°C.

Pochodne kwasu α -(1-acylo-2-metylo-3-indolilo)-octowego o ogólnym wzorze 11, w którym R¹ oznacza niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy albo niższą grupę dwualkiloaminową, zaś A ma wyżej podane znaczenie, zgodnie z wynalazkiem otrzymuje się w ten sposób, że ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu γ -bromo- β -keto adypinowego poddaje się reakcji z nadmiarem aniliny o ogólnym wzorze 7, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, w temperaturze 100–200°C. Otrzymany ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu indolilo-2,3-dwuoctowego o wzorze ogólnym 8, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, a R³ oznacza trzeciorzędowy rodnik butylowy, acyluje się na drodze kolejnych reakcji z wodorkiem metalu alkalicznego i następnie z halogenkiem, zwłaszcza chlorkiem aromatycznego karbocyklicznego lub heterocyklicznego kwasu, zawie-

rającego nie więcej niż 3 skondensowane pierścienie. Utworzony ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu 1-acyloindolo-2,3-dwuoctowego o ogólnym wzorze 10, w którym R¹ i A mają wyżej podane znaczenie, poddaje się pirolizie w środowisku niewodnego rozpuszczalnika, w temperaturze 25–100°C.

Pochodne kwasu α-(3-indolilo)-octowego, wytwarzane sposobem według wynalazku, wykazują w wysokim stopniu działanie przeciwzapalne i skutecznie zapobiegają oraz powstrzymują tworzenie się ziarniny tkanki. Niektóre spośród nich są aktywne w wysokim stopniu i przedstawiają wartość w leczeniu schorzeń artretycznych i skórnych oraz podobnych stanów, które wymagają leczenia środkami przeciwzapalnymi. Ponadto związki te działają przeciwgorączkowo i znieczulająco. Podaje się je zwykle doustnie w postaci tabletek lub kapsulek, przy czym wielkość optymalnej dawki zależy od stosowanego związku oraz rodzaju i ostrości leczonej infekcji. Aczkolwiek optymalne ilości zależą od użytego związku oraz rodzaju choroby, to dla leczenia schorzeń artretycznych stosuje się doustne dawki wybranych związków wynoszące 10–2000 mg dziennie, zależnie od aktywności konkretnego związku i wrażliwości pacjenta.

Nowymi związkami pośrednimi w sposobie według wynalazku są estry dwu-III-rzęd. butylowe kwasu indolo-2,3-dwuoctowego, w których podstawnikiem przy atomie azotu w położeniu 1 jest wodór lub karbocykliczny albo heterocykliczny rodnik acylowy. Są one użyteczne przy otrzymywaniu przeciżapalnych związków indolowych. Najbardziej korzystnymi nowymi związkami pośrednimi tego typu są związki o wzorze ogólnym 6, w którym A oznacza atom wodoru, karbocykliczny albo heterocykliczny rodnik acylowy, najkorzystniej aromatyczny rodnik acylowy, zawierający poniżej 3 pierścieni skondensowanych, R¹ oznacza atom wodoru lub chlorowca, niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy, grupę chlorowcoalkilową, hydroksylową, merkaptto, benzylomerkaptto, benzylomerkaptto, niższy rodnik cykloalkilowy lub cykloalkoksylowy, niższą grupę dwualkiloaminową lub bis-(hydroksyalkilo)aminową, grupę pirolidynową, morfolinową, piperazynową lub niższy rodnik alkenylowy, R² oznacza atom wodoru lub chlorowca, albo niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy, zaś R³ oznacza trzeciorzędowy rodnik butylowy.

Poniższe przykłady ilustrują sposób według wynalazku, przy czym ze względu na to, że poszczególne etapy procesu można prowadzić różnymi sposobami, umożliwiającymi stosowanie różnych wariantów, każdy z przykładów ilustruje tylko jeden etap syntezy.

Przykład I. Mieszaninę 2,46 g p-anizydyny (0,02 mola) oraz 3,51 g estru dwu-III-rzęd. butylowego kwasu 3-keto-4-bromoadypinowego podgrzewa się mieszając w atmosferze azotu do temperatury około 140°C, po czym rozpoczyna się reakcja, w czasie której oddestylowuje się wodę. Po upływie 10 minut mieszaninę reakcyjną oziębia się i miesza z 25 ml eteru oraz 25 ml 1-n HCl. Następnie warstwę eterową oddziela się, przemywa kolejno 5 ml porcjami 1-n HCl, wody i nasyconego wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego, po

czym suszy i odparowuje. Pozostałość stanowi prawie czysty ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu 5-metoksyindolo-2,3-dwuoctowego.

Zamiast p-anizydyny użytej w tym przykładzie można stosować o-anizydynę, m-anizydynę, p-toluidynę, o-toluidynę, m-toluidynę, p-chloroanilinę, p-fluoroanilinę, p-bromoanilinę, o-fluoroanilinę, m-fluoroanilinę, p-trójfluorometyloanilinę, p-etoksyanilinę, p-n-propoksyanilinę, p-aminofenol, p-benzylomerkaptoanilinę, p-benzylomerkaptoanilinę, m-cykloheksyloanilinę, p-cykloheksyloanilinę, p-dwumetyloaminoanilinę, p-1-pirolidynoanilinę, p-1-piperazynoanilinę, p-aminotiofenol, p-bis-(β-hydroksyetylo)aminoanilinę, p-1-morfolinoanilinę, p-aminostyren, 2,4-dwumetoksyanilinę, 2,4-dwumetyloanilinę, 2,4-dwuetyloanilinę, 2,4-dwuchloroanilinę, 2-metylo-4-metoksyanilinę, 2-metylo-4-chloroanilinę, 3,5-dwumetyloanilinę i 3-metylo-5-metoksyanilinę, przy czym otrzymuje się estry dwu-III-rzęd. butylowe kwasów: 7-metoksyindolo-2,3-dwuoctowego, 4- oraz 6-metoksyindolo-2,3-dwuoctowego, 5-metyloindolo-2,3-dwuoctowego, 7-metyloindolo-2,3-dwuoctowego, 4- oraz 6-metyloindolo-2,3-dwuoctowego, 5-chloroindolo-2,3-dwuoctowego, 5-fluoroindolo-2,3-dwuoctowego, 5-bromoindolo-2,3-dwuoctowego, 7-fluoroindolo-2,3-dwuoctowego, 4- oraz 6-fluoroindolo-2,3-dwuoctowego, 5-trójfluorometyloindolo-2,3-dwuoctowego, 5-etoksyindolo-2,3-dwuoctowego, 5-n-propoksyindolo-2,3-dwuoctowego, 5-hydroksyindolo-2,3-dwuoctowego, 5-benzylotioindolo-2,3-dwuoctowego, 5-benzylomerkaptoindolo-2,3-dwuoctowego, 4- oraz 6-cykloheksyloindolo-2,3-dwuoctowego, 5-cykloheksyloindolo-2,3-dwuoctowego, 5-dwumetyloaminoindolo-2,3-dwuoctowego, 5-merkapttoindolo-2,3-dwuoctowego, 5-[bis-(hydroksyetylo)amino]-indolo-2,3-dwuoctowego, 5-(1-pirolidyno)-indolo-2,3-dwuoctowego, 5-(1-piperazyno)indolo-2,3-dwuoctowego, 5-(1-morfolino)indolo-2,3-dwuoctowego, 5-winyloindolo-2,3-dwuoctowego, 5,7-dwumetyloksyindolo-2,3-dwuoctowego, 5,7-dwumetyloindolo-2,3-dwuoctowego, 5,7-dwuetyloindolo-2,3-dwuoctowego, 5,7-dwuchloroindolo-2,3-dwuoctowego, 5-chloro-7-metyloindolo-2,3-dwuoctowego, 5-metoksy-7-metyloindolo-2,3-dwuoctowego, 4,6-dwumetyloindolo-2,3-dwuoctowego, 4- oraz 6-metylo- i 4- oraz 6-metoksyindolo-2,3-dwuoctowego.

Przykład II. Ester-dwu-III-rzęd. butylowy kwasu 5-metoksyindolo-2,3-dwuoctowego otrzymany w przykładzie I dodaje się do mieszaniny 2,5 g 51% emulsji wodorku sodowego w oleju mineralnym z 240 ml dwumetyloformamidu. Powstałą mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, a następnie powoli dodaje się w ciągu 40 minut roztwór 8,75 g chlorku p-metylotiobenzoilu w 50 ml dwumetyloformamidu. Następnie mieszaninę reakcyjną w atmosferze azotu miesza się w kąpeli lodowej przez okres 4 godzin, po czym wlewa do mieszaniny złożonej z eteru, kwasu octowego i wody. Po dalszym przygotowaniu w etapie rozdzielania chromatograficznego stosuje się 200 g kolumnę z tlenkiem glinu, zaś wymywanie prowadzi się za pomocą mieszaniny benzenu z eterem naftowym 1:1. Jako produkt otrzymuje się ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu 1-p-metylotiobenzoilo-5-metoksyindolo-2,3-dwuoctowego.

Gdy chlorek p-metylotiobenzoiłu użyty w przykładzie II zastąpi się równoważną ilością chlorku p-chlorobenzoiłu, chlorku 2,4-dwuchlorobenzoiłu, chlorku benzoilu, chlorku naftoiłu, chlorku p-fluorobenzoiłu, chlorku p-metyloaminobenzoiłu, chlorku p-dwufluorometoksybenzoilu, chlorku p-bromobenzoiłu, chlorku p-nitrobenzoilu, chlorku o-chlorobenzoiłu, chlorku m-chlorobenzoiłu, chlorku p-acetoksybenzoilu, chlorku p-benzylloksybenzoilu, chlorku p-trójfluorometylobenzoiłu, chlorku 2,6-dwumetoksybenzoilu, chlorku p-fenoksybenzoilu, chlorku 4-tiazolokarbonylu, chlorku 1-metyloindazolo-3-karbonylu, chlorku 4-oksazolokarbonylu, chlorku 1-metyloimidazolo-5-karbonylu, chlorku N,N-dwumetylo-p-sulfonamido-benzoiłu oraz chlorku 2-benzylomeraptotiazolo-4-karbonylu, wówczas otrzymuje się odpowiednie estry dwu-III-rzęd. butylowe kwasu 1-acylo-5-metoksyindolo-2,3-dwuoctowego.

Postępując w sposób podany w przykładzie II lecz stosując zamiast estru dwu-III-rzęd. butylowego kwasu 5-metoksyindolo-2,3-dwuoctowego indolo-dwuoctany z przykładu I podstawione w położeniu 1 atomem wodoru, otrzymuje się odpowiednie 1-(p-metylotiobenzoiło)indole. W podobny sposób indolodwuoctany podstawione w położeniu 1 atomem wodoru z przykładu I poddaje się reakcji z którymkolwiek spośród wyżej wymienionych halogenków acylu w celu otrzymania odpowiednich 1-acyloindolodwuoctanów.

Przykład III. 1 g estru dwu-III-rzęd. butylowego kwasu 1-p-metylotiobenzoiło-5-metoksyindolo-2,3-dwuoctowego otrzymanego w sposób opisany w przykładzie II, wprowadza się w stan zawiesiny w 10 ml bezwodnego toluenu i dodaje 0,1 g kwasu p-toluenosulfonowego. Mieszaninę reakcyjną podgrzewa się do temperatury około 75°C, przy czym wydziela się izobutylen i dwutlenek węgla. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze 72–78°C w ciągu około 3 godzin, aż do ustania wydzielania się gazów, po czym oziębia się ją, filtruje i poddaje ekstrakcji wodnym roztworem kwaśnego węglanu. Wodny roztwór oddziela się, filtruje, neutralizuje rozcieńczonym kwasem octowym i słabo zakwasza rozcieńczonym kwasem chlorowodorowym, po czym wytrąca się kwas α -[1-(p-metylotiobenzoiło)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-octowy. Produkt oczyszcza się przez przekrystalizowanie z wodnego roztworu etanolu.

Postępując w sposób podany w przykładzie III estry dwu-III-rzęd. butylowe kwasów 1-acyloindolo-2,3-dwuoctowych z przykładu II rozszczepia się i dekarboksyluje do odpowiednich kwasów 2-metyloindolo-3-octowych.

Przykład IV. 1 g estru dwu-III-rzęd. butylowego kwasu 5-metoksyindolilo-2,3-dwuoctowego z przykładu I miesza się z 10 ml bezwodnego toluenu i do otrzymanej zawiesiny dodaje 0,1 g kwasu p-toluenosulfonowego. Mieszaninę reakcyjną podgrzewa się do temperatury 35°C, po czym zaczyna się wywiązywać izobutylen i dwutlenek węgla. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze 32–35°C przez 2 godziny, aż gaz przestanie wywiązywać się. Następnie oziębia się ją i poddaje ekstrakcji wodnym roztworem kwaśnego węglanu. Wyciąg wodny filtruje się, neutralizuje kwasem octowym i słabo zakwasza rozcieńczonym kwasem

chlorowodorowym, po czym wytrąca się kwas α -(2-metylo-5-metoksy-3-indolilo)-octowy.

Jeżeli ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu 5-metoksyindolilo-2,3-dwuoctowego zastąpi się estrami dwu-III-rzęd. butylowymi kwasów indolo-2,3-dwuoctowych z przykładu I, wówczas otrzymuje się odpowiednie kwasy α -(2-metylo-3-indolilo)octowe.

Przykład V. 1 g estru dwu-III-rzęd. butylowego kwasu 1-p-metylotiobenzoiło-5-metoksyindolo-2,3-dwuoctowego miesza się z 0,1 g sproszkowanej porowatej płytki porcelanowej i mieszaninę tę ogrzewa w łaźni olejowej w temperaturze 210°C w ciągu 2 godzin, mieszając za pomocą mieszadła magnetycznego w atmosferze azotu. Po oziębieniu w atmosferze azotu produkt rozpuszcza się w benzenie i eterze, filtruje i ekstrahuje kwaśnym węglanem. Wodny roztwór filtruje się stosując podciśnienie w celu usunięcia eteru, neutralizuje kwasem octowym, a następnie słabo zakwasza rozcieńczonym kwasem chlorowodorowym, po czym wytrąca się kwas α -[1-(p-metylotiobenzoiło)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-octowy.

Przykład VI. 4,6 g kwasu α -[2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]-octowego z przykładu IV dodaje się do mieszaniny 1,5 g 51% emulsji wodoru sodowego w oleju mineralnym z 150 ml dwumetyloformamidu. Otrzymaną mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, po czym powoli dodaje się w ciągu 40 minut roztwór 5 g chlorku p-chlorobenzoiłu w 30 ml dwumetyloformamidu. Z kolei mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 4 godzin w kąpeli lodowej stosując ochronną atmosferę azotu. Otrzymaną mieszaninę wlewa się do mieszaniny eteru, kwasu octowego i wody. Produkt przygotowuje się i rozdziela chromatograficznie na 200 g kolumnie z tlenkiem glinu i wymywa mieszaniną benzenu z eterem naftowym 1 : 1. Jako produkt otrzymuje się kwas α -[1-(p-chlorobenzoiło)-2-metylo-5-metoksy-3-indolilo]octowy.

Jeżeli kwas α -(2-metylo-3-indolilo)-octowy z przykładu IV zastąpi się kwasem α -2-(metylo-5-metoksy-3-indolilo)-octowym, wówczas otrzymuje się odpowiednie związki 1-p-chlorobenzoiło. Gdy chlorek p-chlorobenzoiłu zastąpi się halogenkami acylu z przykładu II, wówczas otrzymuje się odpowiednie 1-acyloindole. Podobnie halogenki acylu z przykładu II, reagując z kwasami α -(2-metylo-3-indolilo)-octowymi z przykładu V, dają szereg kwasów α -(1-acylo-2-metylo-3-indolilo)octowych.

Przykład VII. Mieszaninę złożoną z 6,5 g (0,04 mola) p-(1-pirolidyno)-aniliny i 3,7 g estru dwu-III-rzęd. butylowego kwasu 3-keto-4-chloroadypinowego mieszając podgrzewa się do temperatury około 180°C w atmosferze azotu. W trakcie reakcji oddestylowuje woda. Po około 10 minutach mieszaninę reakcyjną oziębia się i miesza z 50 ml eteru oraz 50 ml 1n HCl. Następnie warstwę eterową oddziela się, przemywa kolejno 5 ml porcjami 1n HCl, wody i nasyconego roztworu kwaśnego węglanu sodowego, osusza i odparowuje. Pozostałość stanowi prawie czysty ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu 5-(1-pirolidyno)-indolo-2,3-dwuoctowego.

Przykład VIII. Ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu 5-(1-pirolidyno)-indolo-2,3-dwuoctowego z przykładu VII dodaje się do mieszaniny 5 g 51%

emulsji wodoru sodowego w oleju mineralnym z 240 ml dwumetyloformamidu. Otrzymaną mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, a następnie podgrzewa do temperatury około 60° C. Z kolei do mieszaniny tej dodaje się powoli przez okres 90 minut roztwór 16,5 g chlorku p-chlorobenzoiłu i mieszaninę reakcyjną miesza w ciągu około 1 godziny w temperaturze 60° C. Następnie mieszaninę oziębia się i wlewa do mieszaniny eteru, kwasu octowego i wody. Po odpowiednim przygotowaniu produkt rozdziela się chromatograficznie na 200 g kolumnie z tlenkiem glinu, stosując do wymywania mieszaninę eteru naftowego z benzenem 1 : 1 i otrzymuje ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu 1-(p-chlorobenzoiło)-5-(1-pirolidyno)-indolo-2,3-dwuoctowego.

Przykład IX. 2 g estru dwu-III-rzęd. butylowego kwasu 1-(p-chlorobenzoiło)-5-(1-pirolidyno)-indolo-2,3-dwuoctowego wprowadza się w stan zawiesiny w 25 ml bezwodnego ksylenu, dodaje 0,1 g kwasu p-toluenosulfonowego i ogrzewa do temperatury 85°, przy czym wydziela się izobutylen oraz dwutlenek węgla. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w temperaturze 80–87° C w ciągu około 2,5 godziny, aż do ustania wydzielania się gazów. Następnie oziębia się ją, filtruje i poddaje ekstrakcji wodnym roztworem kwaśnego węglanu. Wodną warstwę oddziela się, sączy, neutralizuje rozcieńczonym kwasem octowym i słabo zakwasza rozcieńczonym kwasem chlorowodorowym, po czym wytrąca się kwas α -[1-(p-chlorobenzoiło)-2-metylo-5-(1-pirolidyno)-3-indolilo]-octowy.

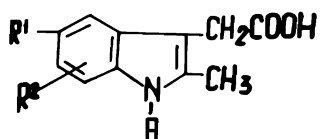
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu α -(3-indolilo)-octowego o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza atom wodoru lub karbocykliczny albo heterocykliczny rodnik acylowy, ewentualnie podstawiony, korzystnie rodnik aromatyczny zawierający mniej niż 3 pierścienie skondensowane, R¹ oznacza atom wodoru lub chlorowca, niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy, grupę chlorowcoalkilową, hydroksylową, merkaptó, benzylomerkapto, benzyloksylową, niższy rodnik cykloalkilowy, cykloalkoksylowy, dwualkiloaminowy lub bis-(hydroksyalkilo)-aminowy, grupę pirolidynową, morfolinową, piperazynową lub niższy rodnik alkenylowy, a R² oznacza atom wodoru lub atom chlorowca albo niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy, **znamienny tym**, że w celu otrzymania kwasu α -(2-metylo-3-indolilo)-octowego, ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu γ -chlorowco- β -ketoadypionowego o ogólnym wzorze 3, w którym X oznacza atom chlorowca, a

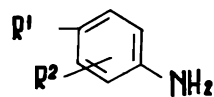
R³ oznacza trzeciorzędowy rodnik butylowy, poddaje się reakcji z aniliną o ogólnym wzorze 2, w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu indolo-2,3-octowego o wzorze ogólnym 4, w którym R¹, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się pirolizie w środowisku bezwodnym, przy czym powstający jako produkt pośredni kwas indolo-2,3-dwuoctowy ulega samorzutnie dekarboksylacji do odpowiedniego kwasu α -(2-metylo-3-indolilo)-octowego albo w celu otrzymania kwasu α -(1-acylo-2-metylo-3-indolilo)-octowego, związek o wzorze 4, w którym R¹, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie acyluje się halogenkiem aromatycznego kwasu karbocyklicznego lub heterocyklicznego o mniej niż 3 pierścieniach skondensowanych, a utworzony w ten sposób ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu 1-acyloindolo-2,3-dwuoctowego poddaje się pirolizie w środowisku bezwodnym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu γ -bromo- β -ketoadypionowego poddaje się reakcji z nadmiarem pochodnej aniliny o ogólnym wzorze 7, w którym R¹ oznacza niższy rodnik alkilowy lub alkoksylowy albo niższą grupę dwualkiloaminową, ogrzewając mieszaninę reakcyjną do temperatury 100–200° C, po czym otrzymany ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu indolo-2,3-dwuoctowego o ogólnym wzorze 8, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, a R³ ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się pirolizie w środowisku bezwodnym i w obecności mocnego kwasu, w temperaturze 25–100° C, otrzymując kwas α -(2-metylo-3-indolo)-octowy o ogólnym wzorze 9, w którym R¹ i R³ mają wyżej podane znaczenie.

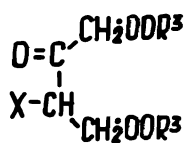
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu γ -bromo- β -ketoadypionowego poddaje się reakcji z nadmiarem pochodnej aniliny o ogólnym wzorze 7, w którym R¹ ma znaczenie podane w zastrz. 2, ogrzewając mieszaninę reakcyjną do temperatury 100–200° C, po czym otrzymany ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu indolo-2,3-dwuoctowego o ogólnym wzorze 8, w którym R¹ i R³ mają znaczenie podane w zastrz. 2, acyluje się na drodze kolejnych reakcji z wodorokiem metalu alkalicznego i następnie z halogenkiem aromatycznego kwasu karbocyklicznego lub heterocyklicznego o mniej niż 3 pierścieniach skondensowanych, po czym otrzymany ester dwu-III-rzęd. butylowy kwasu 1-acyloindolo-2,3-octowego o ogólnym wzorze 10, w którym R¹ i R³ mają wyżej podane znaczenie, a A ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się pirolizie w środowisku niewodnego rozpuszczalnika w temperaturze 25–100° C, otrzymując kwas o wzorze ogólnym 11, w którym R¹ i A mają wyżej podane znaczenie.



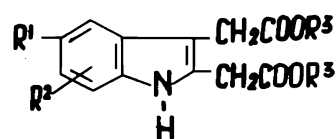
Wzór 1



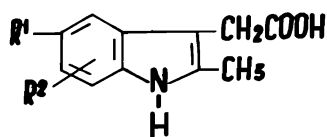
Wzór 2



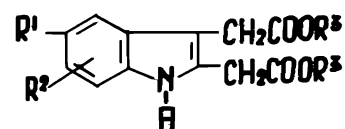
Wzór 3



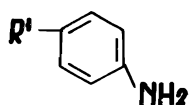
Wzór 4



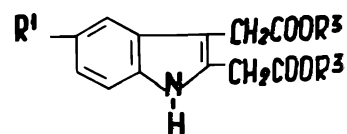
Wzór 5



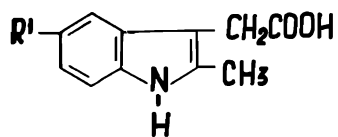
Wzór 6



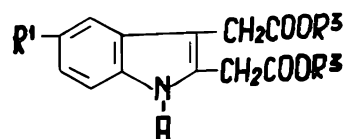
Wzór 7



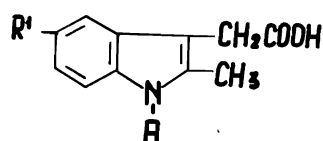
Wzór 8



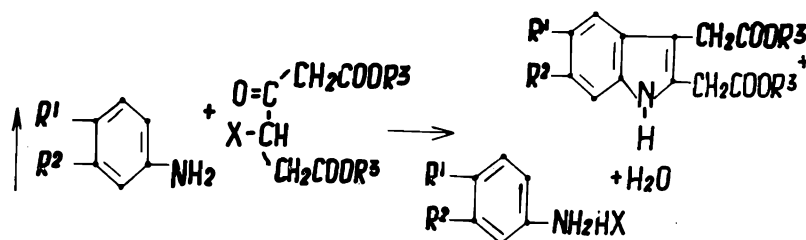
Wzór 9



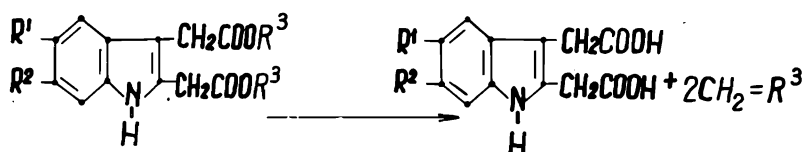
Wzór 10



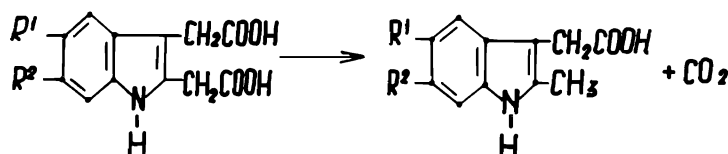
Wzór II



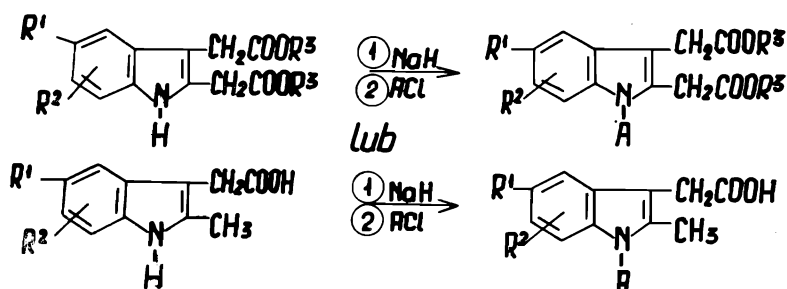
Schemat 1



Schemat 2



Schemat 3



Schemat 4